临床研究

妊娠期糖尿病孕妇酮体、肌醇含量变化与胎儿畸形的相关性

秦庆新[1]，肖正华[1]，谢晓斌[2]
[1]广州市第一人民医院内分泌内科，广东 广州 510180；[2]广州医科大学病理学教研室，广东 广州 510170

摘要：目的 对孕早期孕妇酮体含量及肌醇代谢水平进行分析，了解妊娠期糖尿病（GDM）孕妇酮体与肌醇含量的变化与胎儿出现畸形的相关性，从而达到在孕早期对胎儿畸形进行预防的目的。**方法** 选取2010年1月~2013年6月间于我院确诊为GDM孕妇并在我院分娩产出畸形胎儿的患者19例，设为GDM组；另选取同期在我院进行常规检查并正常分娩的健康孕妇19例设为对照组。分别于两组研究对象怀孕3个月内时测定其体内酮体、肌醇和空腹血糖含量，并追踪统计畸形胎儿的类型，分析GDM孕妇酮体与肌醇含量的变化对胎儿出现畸形的影响。**结果** 两组研究对象在年龄、孕周、BMI等一般资料比较中差异不具有统计学意义（$P>0.05$）。经过对各项检测指标的分析发现，GDM组的孕妇酮体和空腹血糖含量显著高于对照组，而肌醇的含量水平则低于对照组。两组之间的比较差异具有统计学意义（$P<0.05$）。GDM组的孕妇娩出的畸形胎儿主要有无脑儿、脊柱裂、肾脏畸形及其他神经中枢缺损。**结论** GDM孕妇酮体的含量和肌醇的代谢水平能够影响胎儿的正常发育，在孕早期胎儿是否存在畸形的预测中具有一定的价值，以此为指标可以在临床上对妊娠期糖尿病孕妇及时的进行补救或终止妊娠，减少畸形胎儿的发生率。

关键词：妊娠期糖尿病；酮体；肌醇；胎儿畸形

Application of three dimensional visualization technology for laparoscopic Resection of Follow-up study of gestational diabetes mellitus female ketone and inositol content and fetal malformation

QIN qingxin[1], XIAO zhenghua[1], XIE xiaobin[2]
[1]Department of endocrine medicine, The First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510180, China; [2]Department of Pathological, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510170, China

Abstract: Objective To understand GDM women ketones and inositol content changes and fetal deformity correlation to achieve in the first trimester of fetal malformations for the purpose of prevention. **Methods** Gestational diabetes (GDM) and pregnant women giving birth in hospital outputs 19 patients with fetal malformations collected from January 2010 to June 2013 in our hospital were set as GDM group. 19 cases with routine examination and normal healthy pregnan were set as control group. Study groups within 3 months of pregnancy when measured in vivo ketone, inositol and fasting blood glucose levels, and tracking statistics fetal malformation type analysis GDM women ketones and inositol content change effects on fetal deformity. **Results** Subjects in age, gestational age, BMI and other general information had no significant difference ($P>0.05$). After an analysis for the detection of indicators found, GDM group of pregnant women ketones and fasting plasma glucose levels were significantly higher, while the levels of inositol lower than the control group. The difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). GDM group of pregnant women delivered a major fetal malformations or without brain child, spina bifida, kidney malformations and other central nervous system defects. **Conclusion** GDM women ketone levels and inositol metabolism can affect the normal development of the fetus in the first trimester of fetal malformations forecast whether there has a certain value, as a possible indicator for gestational diabetes in pregnant women clinically timely remedy or termination of pregnancy, to reduce the incidence of fetal malformations.

Key words: gestational diabetes mellitus; ketones; inositol; fetal malformations

孕妇本身没有糖尿病史，在妊娠时期出现的血糖代谢异常的现象称为妊娠期糖尿病（GDM）[1]。妊娠期糖尿病在孕妇妊娠期的各种并发症中比较常见，且属于高危性妊娠疾病[2]。妊娠期糖尿病容易致使孕妇发生尿道感染、酮症酸中毒等疾病，还能够使处在发育时期的胎儿产生畸形、早产、死胎，对孕妇本身和胎儿都存在极大的危害。因此对GDM孕妇的各项指标检查都应该格外的重视。近年来有研究发现，GDM孕妇自身的酮体含量以及肌醇代谢水平异常与胎儿的畸形有着一定的关系[3-4]，本文通过对GDM孕妇酮体与肌醇含量变化对胎儿畸形发生的影响进行研究，希望能够指导临床有针对性的采取措施控制GDM孕妇酮体与肌醇含量，为

收稿日期：2016-05-09
作者简介：秦庆新，硕士，副主任医师，E-mail: 13929583805@163.com

降低胎儿畸形发生率提供依据。现做报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2010年1月~2013年6月间于我院确诊为GDM孕妇并在我院分娩产出畸形胎儿的患者19例，设为GDM组，年龄在25~32岁，平均为28±3岁，孕周为5~14周，平均为7±3.2周，体质量指数为22.8±2.4 kg/m²。另选取同期在我院进行常规检查并正常分娩的健康孕妇19例设为对照组，年龄在21~34岁，平均为26±2.5岁，孕周为4~13周，平均6±4.6周，体质量指数为23.4±3.0 kg/m²。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准　依据美国糖尿病资料小组的GDM诊断标准，符合下述任一标准即可诊断为GDM：(1)妊娠期2次或2次以上FPG≥5.8 mmol/L；(2)50 g GCT餐后1 h血糖≥11.1 mmol/L，同时伴有1次FPG≥5.8 mmol/L；(3)75 g OGTT有下述2项或2项以上者，≥5.8 mmol/L(FPG)、≥10.6 mmol/L(餐后1 h)、≥9.2 mmol/L(餐后2 h)、≥8.1 mmol/L(餐后3 h)[5]。

1.2.2 排除标准　(1)妊娠前无糖尿病、高血压病史；(2)无其他的妊娠期合并症、并发症者；(3)无甲亢等内分泌疾病；(4)孕期没有服用影响酮体和肌醇代谢的药物。

1.3 研究方法

(1)在两组患者进行常规产检时分别抽取空腹静脉血6 mL各3份进行实验研究，其中一份离心并在−70 ℃保存备用，另一份在室温放置2 h后在1000 r/min条件下离心20 min，取上层液体后在−20 ℃保存备用；最后一份使用抗凝剂处理后在8 ℃1000 r/min条件下离心15 min，在−20 ℃下保存备用[6]；(2)采用β-羟基丁酸检测酶速率法、三磷酸肌醇酶联免疫吸附测试快速检测法和葡萄糖氧化酶[6]对血液中酮体含量、三磷酸肌醇(IP-3)含量及空腹血糖(FPG)进行测定；(3)同时待胎儿娩出时，对畸形胎儿的畸形情况进行统计。

1.4 统计学处理

所有数据采用SPSS11.0统计软件对进行统计学处理，其中计量资料以均数±标准差表示，组间比较通过t检验，以P<0.05差异有统计学意义。

2 结果

2.1 酮体、肌醇代谢物及空腹血糖含量比较结果

GDM组的酮体含量(以β-羟丁酸为代表)及空腹血糖检测指标均高于对照组，但是IP_3的含量则低于对照组。两组之间的比较经t检验，P<0.05，组间差异有统计学意义。两组患者酮体、肌醇代谢物及空腹血糖含量的比较具体情况见表1。

表1 两组患者酮体、肌醇代谢物及空腹血糖含量比较(n=19)

组别	β-羟丁酸(mmol/L)	IP-3(μg/L)	FPG(mmol/L)
GDM组	4.01±0.12	26.15±6.53	7.82±3.62
对照组	0.16±0.03	33.25±7.56	4.58±0.24
t	0.47	0.64	0.56
P	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 GDM组胎儿畸形情况

通过对GDM组分娩后的追踪观察，发现GDM组中出现胎儿畸形的类型有唇腭裂5例(26.3%)，无脑儿6例(31.6%)，脊柱裂5例(26.3%)及其他神经中枢缺损3例(15.8%)。

3 讨论

近年来有研究发现，孕妇自身的酮体含量以及胎儿肌醇代谢水平是否异常与胎儿的畸形有着一定的关系，可通过引起胰岛素抵抗而影响母胎，妊娠期孕妇酮体的含量变化不稳定，在血糖控制不佳的情况下容易升高而产生酮症酸中毒。孕妇体内酮体的含量与胎儿畸形的出现呈现正相关的趋势，酮体含量越大，则胎儿出现缺氧、酸中毒、水电解质紊乱甚至是死亡的概率就越大；同样，体内的肌醇在细胞的摄取中可以参与胎儿神经系统的生长发育，如果妊娠期孕妇的血糖升高，与肌醇竞争使得肌醇的代谢出现异常，那胎儿神经系统的发育就会受到干扰，血糖越高，肌醇的代谢受到抑制，含量就越低，胎儿罹患神经系统疾病概率就越大，容易出现脑积水等病变。两者的含量水平变化在对孕早期胎儿是否会出现畸形起到了一定的预测作用，可以以此为指标，为临床对相应的胎儿畸形病变做出补救措施或考虑终止妊娠。由此，本文针对两者之间的关系进行研究，并有针对性的作出预防的措施，以期最大限度的改变胎儿畸形的结局。

本文选取了娩出畸形胎儿的GDM组孕妇与正常妊娠孕妇进行对比研究，在经过对两组的一般资料如年龄、孕周、BMI值进行分析后发现，组间差异性没有统计学意义，也就是说两组的一般情况对研究不具有干扰作用，两组之间其他情况的比较有可比性。在对GDM组和对照组进行酮体、肌醇类物质和空腹血糖的检测后发现，GDM组的酮体含量及空腹血糖水平要高于正常妊娠妇女，肌醇类物质含量低于正常妊娠妇女。这表明GDM孕妇机体内酮体与肌醇含量的异常与胎儿畸形的发生有一定的相关性。通过对GDM组分娩出的畸形胎儿的情况统计得知，GDM孕妇酮体与肌醇含量的变化的确与胎儿畸形具有相关性，主要阻碍或损害了胎儿

的神经系统的发育,从而导致神经中枢畸形的胎儿发生率较高。妊娠期糖尿病对胎儿发育的影响:孕早期是胎儿发育的时期,尤其前3个月是胎儿重要器官的发育阶段[7],在此期间发育受到影响极容易出现胎儿畸形,因此,这段时间对母体的身体状况要求格外严格。而妊娠期糖尿病孕妇由于其机体内环境的不稳定性,造成胎儿畸形的风险极高。据研究显示,妊娠期糖尿病孕妇的胎儿畸形率在4%~12.9%[8]。妊娠期糖尿病是妊娠期合并症中出现概率较高的一种,一旦发生将会给母体和胎儿带来严重的伤害[9]。妊娠期糖尿病孕妇机体血糖含量极不稳定,经常处于高血糖状态。而母体持续的高血糖未得到良好的治疗和控制,将会使胚胎的发育在致畸方面产生协同作用,甚至造成胚胎基因表达调节紊乱[10],影响胚胎的增殖,从而导致胚胎畸形。酮体含量变化对胎儿的影响:妊娠期糖尿病病情非常不稳定,而酮体含量也经常变化,高血酮很容易导致孕早期酮症酸中毒。此期母体的酮体含量的长期增加可能通过胎盘传导,引起胎儿在宫内的缺氧及酸中毒[10],造成水电解质的紊乱。孕妇体内酮体的含量与胎儿畸形的出现呈现正相关的趋势,酮体含量越大,则胎儿出现缺氧、酸中毒、水电解质紊乱甚至是死亡的概率就越大。持续加重,胎儿的神经系统将受到严重的损害,发育受阻,甚至导致胎儿畸形或死亡。肌醇代谢水平异常对胎儿的影响:肌醇是磷脂酰肌醇的底物,也是一种生物活素,是生物中不可缺少的部分[11]。在动物试验中发现,肌醇的缺少会引起小鼠脱毛、大鼠眼周出现异常等症状[12]。肌醇在人体细胞的摄取中可以参与胎儿神经系统的生长发育[13],游离状态的肌醇在神经组织中的浓度要远远高于血浆中的浓度。由于肌醇与葡萄糖的立体结构较为相似,如果妊娠期孕妇的血糖升高,与肌醇竞争使得肌醇的代谢出现异常,那胎儿神经系统的发育就会受到干扰。血糖越高,神经组织对肌醇的代谢吸收越容易受到抑制,胎儿罹患神经系统疾病概率就越大,容易出现脑积水等病变。

妊娠期糖尿病孕妇如不及时的控制血糖,一旦血糖持续处在高水平中,那渗透压将会升高,将诱发体内的多羟基化合物而使肌醇代谢出现异常从而导致胚胎中卵黄囊细胞的结构和功能受到影响[14],进而影响了营养物质的传递,导致胎儿发育异常。另外,肌醇含量的不足直接导致其代谢产物的减少,减弱了蛋白激酶C的活性,同时降低了Na+-K+-ATP酶的活性[15]。这就造成Na+-K+-ATP酶合成磷酸肌醇调节细胞的功能受到损坏,进而使神经细胞的去极化过程受阻,严重影响了胎儿神经功能的发育。

GDM孕妇体内酮体与肌醇含量变化能够直接影响胎儿发育。酮体水平过高,引发酮症酸中毒,使胎儿在发育期发生水电解质紊乱等严重的损害,造成胎儿畸形发育的不良后果。而肌醇代谢水平的降低则直接或间接阻碍了胎儿神经系统的正常发育,引发神经缺损性畸形胎儿发生的风险。在GDM孕妇怀孕早期,若不能有效控制酮体与肌醇的水平与稳定,发生胎儿畸形的概率大大提高。因此,对GDM孕妇一定要密切监测酮体与肌醇含量与代谢水平,根据其指标变化及时采取相应措施尽量减少对胎儿的损害,降低畸形胎儿的发生率。

参考文献:

[1] 余伏群. 妊娠期糖尿病筛查与影响原因分析[J]. 中国医药科学, 2013, 3(2): 196-7.
[2] 卓苏铵. 妊娠合并糖尿病对母体与胎儿影响的临床研究[J]. 中国实用医药, 2010, 5(16): 126-7.
[3] 伊正辉, 王林杰, 常迎宾. 不同年龄大鼠胰腺组织中胰岛受体与磷脂酰肌醇-3激酶表达水平的研究[J]. 中国医学创新, 2012, 9(14): 1-3.
[4] 皮淑芳, 邸阜生, 王怀祯, 等. 胰岛素抵抗对血小板内磷脂酰肌醇3-激酶活性影响的研究[J]. 天津医药, 2010, 38(7): 610-2.
[5] 初永丽, 刘文娟, 崔 青, 等. 磷脂酰肌醇-3激酶活性在妊娠期糖尿病患者脂肪组织中的检测[J]. 中国妇产科临床杂志, 2010, 11(3): 210-2.
[6] 何军锋, 严 洁, 黄惠勇, 等. 针刺干预大鼠胰岛素抵抗及下丘脑胰岛素受体后IRS1及其酪氨酸磷酸化的研究[J]. 中医药信息, 2013, 30(1): 70-2.
[7] 詹 俊, 岑坚兴, 陈浩英, 等. 快速血酮测定在糖尿病酮症酸中毒治疗中的应用[J]. 中国医药指南, 2012, 10(28): 116-7.
[8] 王硕石, 胡水旺, 钟 梅. 妊娠期糖尿病合并妊娠期高血压疾病血清差异蛋白的鉴定[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(7): 1224-7
[9] 韩文华. 胎儿神经管畸形21例超声诊断[J]. 山西医药杂志:下半月版, 2011, 40(18): 899.
[10] Barreto SG, Carati CJ, Toouli J, et al. The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 299(1): G10-22.
[11] 张 彬, 胡继芬, 游彩玲, 等. 妊娠期糖尿病与血清胎球蛋白A的关系[J]. 中国临床医学, 2011, 18(6): 863-4.
[12] Sopasakis VR, Liu P, Suzuki R, et al. Specific roles of the p110alpha isoform of phosphatidylinsositol 3-kinase in hepatic insulin signaling and metabolic regulation[J]. Cell Metab, 2010, 11(3): 220-30.
[13] 黄 帆. 超声诊断胎儿神经管畸形的临床价值[J]. 中国实用医药, 2011, 18(29): 125-8.
[14] 王 旭, 王进进, 徐奚如. 以磷脂酰肌醇-3激酶为靶点的2型糖尿病发病机制研究进展[J]. 吉林大学学报:医学版, 2011, 37(6): 1161-4.
[15] 周少锋, 黄泳华, 冯穗华, 等. 妊娠期糖尿病相关性危险因素分析(附200例临床分析) [J]. 吉林医学, 2010, 31(18): 2828-9.